

## TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

<b>Date d'expédition</b> (jour/mois/année) 06 novembre 2000 (06.11.00)	
<b>Demande internationale no</b> PCT/FR00/00697	<b>Référence du dossier du déposant ou du mandataire</b> SYL531/JL
<b>Date du dépôt international</b> (jour/mois/année) 21 mars 2000 (21.03.00)	<b>Date de priorité</b> (jour/mois/année) 30 mars 1999 (30.03.99)
<b>Déposant</b> GALLET, Thierry etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

11 octobre 2000 (11.10.00)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

<b>Bureau international de l'OMPI</b> <b>34, chemin des Colombettes</b> <b>1211 Genève 20, Suisse</b> no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé <b>Henrik Nyberg</b> no de téléphone: (41-22) 338.83.38
---	--

## PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire SYL531/JL	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/00697	Date du dépôt international (jour/mois/année) 21/03/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 30/03/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07D471/08		
Déposant SANOFI-SYNTHELABO et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 4 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☐ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☐ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 11/10/2000	Date d'achèvement du présent rapport 07.11.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Ladenburger, C N° de téléphone +49 89 2399 8276 

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00697

**I. Base du rapport**

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

**Description, pages:**

1-10                      version initiale

**Revendications, N°:**

1-3                      version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description,      pages :  
☐ des revendications,   n°s :  
☐ des dessins,            feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**1. Déclaration**

Nouveauté	Oui : Revendications 1-3
	Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-3
	Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-3
	Non : Revendications

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/00697

---

**2. Citations et explications**

**voir feuille séparée**

V.2 Déclaration motivée; citations et explications

Etant donné que les deux documents cités dans le rapport de recherche internationale ne divulguent ni des composés répondant à la formule générale I (en particulier à cause de la chaîne  $-\text{CO}-\text{X}-(\text{CH}_2)_n-$ ) ni des ligands des sous-unités  $\alpha_7$  du récepteur nicotinique, l'objet de la présente demande peut être considéré comme nouveau et inventif par rapport à cet état de la technique. Il est également susceptible d'application industrielle.

# TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

## PCT

### RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>SYL531/JL</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 00/ 00697</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>21/03/2000</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>30/03/1999</b>
Déposant  <b>SANOFI-SYNTHELABO et al.</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

**4. En ce qui concerne le titre,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

**5. En ce qui concerne l'abrégé,**

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

**6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°**

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☐ Aucune des figures n'est à publier.

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/00697

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07D471/08 A61K31/551 A61P25/00 //(C07D471/08,243:00,  
221:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	B.R. DE COSTA ET AL.: "Synthesis and evaluation of conformationally restricted N-'2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl!-N-methyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines at sigma receptors. 2. Piperazines, bicyclic amines, bridged bicyclic amines, and miscellaneous compounds." JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY., vol. 36, no. 16, 1993, pages 2311-2320, XP002125229 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON., US ISSN: 0022-2623 cité dans la demande tableau III  --- -/--	1,2



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 juin 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

27/06/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Alfaro Faus, I

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *)	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>EP 0 235 878 A (BEECHAM)            9 septembre 1987 (1987-09-09)            page 10, ligne 25 - ligne 34;            revendication 1</p> <p>-----</p>	1,2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/00697

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 235878	A	09-09-1987	AU 603350 B 15-11-1990
			AU 6756787 A 23-07-1987
			DK 17787 A 17-07-1987
			JP 62209077 A 14-09-1987
			NZ 218934 A 26-04-1990
			PT 84105 A, B 01-02-1987
			US 4797387 A 10-01-1989
			ZA 8700274 A 25-11-1987
-----			

091937045

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

JAN 24 2002

RECEIVED

Applicant's or agent's file reference SYL531/JL	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/00697	International filing date (day/month/year) 21 March 2000 (21.03.00)	Priority date (day/month/year) 30 March 1999 (30.03.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/08		
Applicant SANOFI-SYNTHELABO		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>4</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>	
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 11 October 2000 (11.10.00)	Date of completion of this report 07 November 2000 (07.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/00697

## I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-10, as originally filed,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☒ the claims, Nos. 1-3, as originally filed,  
 Nos. \_\_\_\_\_, as amended under Article 19,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 Nos. \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_, as originally filed,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the demand,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_,  
 sheets/fig \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/00697

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

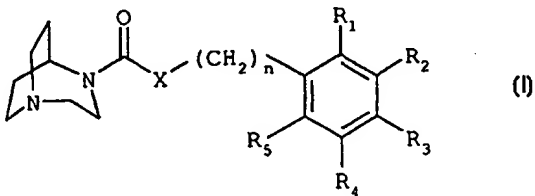
### 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-3	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-3	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3	YES
	Claims		NO

### 2. Citations and explanations

Given that the two documents cited in the international search report do not disclose compounds of general formula I (in particular owing to the  $-CO-X-(CH_2)_n-$  chain) or  $\alpha_7$  sub-unit ligands of the nicotine receptor, the subject matter of the present application can be considered novel and inventive over the prior art. It is also industrially applicable.

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07D 471/08, A61K 31/551, A61P 25/00</b> <b>// (C07D 471/08, 243:00, 221:00)</b></p>	<b>A1</b>	<p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/58311</b></p> <p>(43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)</p>		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00697</p> <p>(22) Date de dépôt international: 21 mars 2000 (21.03.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/03934 30 mars 1999 (30.03.99) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GALLET, Thierry [FR/FR]; 105, boulevard de Palaiseau, F-91120 Palaiseau (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). LARDENOIS, Patrick [FR/FR]; 18, rue Varenque, F-92340 Bourg-La-Reine (FR). LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor-Hugo, F-92700 Colombes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <p>(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b> Avec rapport de recherche internationale.</p> </td> </tr> </table>			<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00697</p> <p>(22) Date de dépôt international: 21 mars 2000 (21.03.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/03934 30 mars 1999 (30.03.99) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GALLET, Thierry [FR/FR]; 105, boulevard de Palaiseau, F-91120 Palaiseau (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). LARDENOIS, Patrick [FR/FR]; 18, rue Varenque, F-92340 Bourg-La-Reine (FR). LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor-Hugo, F-92700 Colombes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b> Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00697</p> <p>(22) Date de dépôt international: 21 mars 2000 (21.03.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/03934 30 mars 1999 (30.03.99) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GALLET, Thierry [FR/FR]; 105, boulevard de Palaiseau, F-91120 Palaiseau (FR). JEGHAM, Samir [TN/FR]; 201, chemin de la Draille, F-34980 Montferrier sur Lez (FR). LARDENOIS, Patrick [FR/FR]; 18, rue Varenque, F-92340 Bourg-La-Reine (FR). LOCHEAD, Alistair [GB/FR]; 95, rue de Paris, F-94220 Charenton (FR). NEDELEC, Alain [FR/FR]; 97, rue Victor-Hugo, F-92700 Colombes (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LUDWIG, Jacques; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b> Avec rapport de recherche internationale.</p>			
<p>(54) Title: 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-4-CARBOXYLATE AND CARBOXAMIDE DERIVATIVES, PRODUCTION AND USE THEREOF IN THERAPEUTICS</p> <p>(54) Titre: DERIVES DE 1,4-DIAZABICYCLO[3.2.2]NONANE-4-CARBOXYLATES ET CARBOXAMIDES, LEUR PREPARATION ET LEUR APPLICATION EN THERAPEUTIQUE</p>				
 <p style="text-align: right;">(I)</p>				
<p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of general formula (I) wherein X represents an oxygen atom or a group of formula NZ wherein Z represents a hydrogen atom or an alkyl group, n represents a number 0, 1 or 2, and R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> and R<sub>5</sub> each represent a hydrogen or halogen atom or a group of trifluoromethyl, trifluoromethoxy, cyano, hydroxy, alkyl, alkoxy, phenoxy or phenyl which is optionally substituted by a halogen atom or a group of trifluoromethyl, cyano, hydroxy, alkyl or alkoxy, or R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> form together a group of formula -OCH<sub>2</sub>O- or CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. The inventive compounds can be used in therapeutics.</p>				
<p>(57) Abrégé</p> <p>Composés de formule générale (I) dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, n représente le nombre 0, 1 ou 2, et R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy, alkyle, alcoxy, phénoxy ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe trifluorométhyle, cyano, hydroxy, alkyle ou alcoxy, ou bien encore R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un groupe de formule -OCH<sub>2</sub>O- ou CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. Application en thérapeutique.</p>				

Les composés de l'invention ont fait l'objet d'essais qui ont mis en évidence leurs propriétés thérapeutiques.

Les composés de l'invention ont aussi été étudiés quant à leur affinité vis-à-vis des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité  $\alpha 7$ , selon les méthodes décrites par Marks et Collins, *J.Pharmacol.Exp.Ther.* (1982) **22** 554 et Marks et al., *Mol. Pharmacol.* (1986) **30** 427.

On décapite des rats mâles OFA de 150 à 200 g, on prélève rapidement la totalité du cerveau, on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'une solution de sucrose à 0,32 M à 4°C, puis on le centrifuge à 1000 g pendant 10 min. On élimine le culot, et on centrifuge le surnageant à 8000 g pendant 20 min à 4°C. On récupère le culot et on l'homogénéise à l'aide d'un broyeur Polytron™ dans 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C, puis on le centrifuge à 8000 g pendant 20 min. On élimine le culot et on centrifuge le surnageant et la couche de peau ("buffy coat") à 40000 g pendant 20 min. On récupère le culot, on le remet en suspension avec 15 volumes d'eau bidistillée à 4°C et on le centrifuge encore une fois à 40000 g pendant 20 min avant de le conserver à -80°C.

Le jour de l'expérience on décongèle lentement le tissu et on le met en suspension dans 5 volumes de tampon. On préincube 150  $\mu$ l de cette suspension membranaire à 37°C pendant 30 min, à l'obscurité, en présence ou en absence du composé à tester. Puis les membranes sont incubées pendant 60 min à 37°C, à l'obscurité, en présence de 50  $\mu$ l de [ $^3$ H] $\alpha$ -bungarotoxine 1 nM dans un volume final de 250  $\mu$ l de tampon HEPES 20 mM à 0,05% de polyéthylèneimine. On arrête la réaction par filtration sur des filtres Whatman GF/C™ préalablement traités pendant 3 heures avec de la polyéthylèneimine à 0,5%. On rince les filtres avec deux fois 5 ml de tampon à 4°C, et on mesure la radioactivité retenue sur chaque filtre par scintigraphie liquide. On détermine la liaison non spécifique en présence de  $\alpha$ -bungarotoxine à 1  $\mu$ M final ; la liaison non spécifique représente environ 60% de la liaison totale récupérée sur le filtre. Pour chaque concentration de composé étudié on détermine le pourcentage d'inhibition de la liaison

spécifique de [<sup>3</sup>H]α-bungarotoxine, puis on calcule la CI<sub>50</sub>, concentration de composé qui inhibe 50% de la liaison spécifique.

Les CI<sub>50</sub> des composés de l'invention les plus affins se  
5 situent entre 0,04 et 0,5 µM.

Les résultats des essais qui précèdent montrent que les composés de l'invention sont des ligands pour les sous-unités α<sub>7</sub> du récepteur nicotinique.

10

Ces résultats suggèrent l'utilisation des composés dans le traitement ou la prévention des désordres liés à un dysfonctionnement des récepteurs nicotiniques, notamment au niveau du système nerveux central ou du système gastro-  
15 intestinal.

20

Au niveau du système nerveux central ces désordres comprennent les altérations cognitives, plus spécifiquement mnésiques, mais également attentionnelles, liées à la maladie d'Alzheimer, au vieillissement pathologique (Age Associated Memory Impairment, AAMI), au syndrome Parkinsonien, à la trisomie 21 (Down's syndrome), au syndrome alcoolique de Korsakoff, aux démences vasculaires (multi-infarct dementia, MID).

25

Les composés de l'invention pourraient également être utiles dans le traitement des troubles moteurs observés dans la maladie de Parkinson ou d'autres maladies neurologiques telles que la chorée de Huntington, le syndrome de Tourette, la dyskinésie tardive et l'hyperkinésie.

30

Les composés de l'invention peuvent également constituer un traitement curatif ou symptomatique des accidents vasculaires cérébraux et des épisodes hypoxiques cérébraux.

35

Ils peuvent être utilisés dans les cas de pathologies psychiatriques : schizophrénie, dépression, anxiété, attaques de panique, comportements compulsifs et obsessionnels.

Ils peuvent prévenir les symptômes dus au sevrage au tabac, à l'alcool, aux différentes substances induisant une dépendance, telles que cocaïne, LSD, cannabis, benzo-diazépines.

Au niveau du système gastro-intestinal les composés de l'invention pourraient être utiles dans le traitement de la maladie de Crohn, de la colite ulcéreuse, du syndrome du côlon irritable et de l'obésité.

5

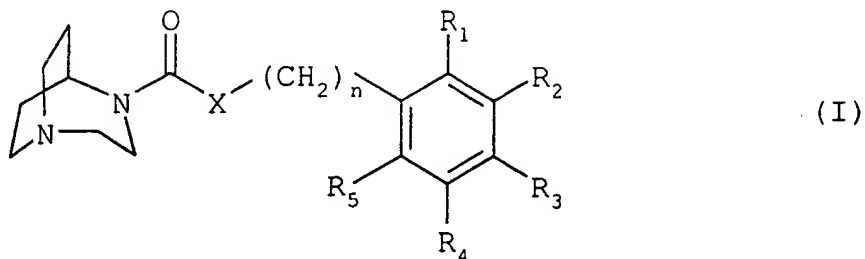
A cet effet les composés de l'invention peuvent être présentés sous toutes formes de compositions appropriées à l'administration entérale, parentérale ou transdermique, telles que comprimés, dragées, gélules, capsules, suspensions  
10 ou solutions buvables ou injectables telles que sirops ou ampoules, timbres transdermiques ("patch"), etc, associés à des excipients convenables, et dosés pour permettre une administration journalière de 0,01 à 20 mg/kg.



## Revendications.

1. Composé répondant à la formule générale (I)

5



10 dans laquelle

X représente un atome d'oxygène ou un groupe de formule NZ  
dans laquelle Z représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle,

n représente le nombre 0, 1 ou 2, et

15 R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment l'un  
de l'autre, un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe  
trifluorométhyle, trifluorométhoxy, cyano, hydroxy,  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, phénoxy ou phényle  
éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un groupe  
20 trifluorométhyle, cyano, hydroxy, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle ou  
(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alcoxy, ou bien encore R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un  
groupe de formule -OCH<sub>2</sub>O- ou -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,  
à l'état de base ou de sel d'addition à un acide.

25 2. Médicament caractérisé en ce qu'il consiste en un composé  
selon la revendication 1.

3. Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle  
contient un composé selon la revendication 1, associé à un  
30 excipient.